

Pneumologie 2006 · 3:266–272
 DOI 10.1007/s10405-006-0105-0
 Online publiziert: 8. Juni 2006
 © Springer Medizin Verlag 2006

Redaktion

R. Loddenkemper, Berlin

L. P. Nicod

Klinik und Poliklinik für Pneumologie, Inselspital Bern, Schweiz

Immunologie der Tuberkulose

Bis ins 19. Jahrhundert war die Tuberkulose in Europa eine häufige Todesursache. Im Jahr 1801 z. B. wurde die Zahl der Todesfälle in England mit 1000 pro 100.000 Einwohner angegeben. Dies entsprach 30% aller Todesfälle [19]. Mit der Verbesserung der sozioökonomischen Bedingungen und der Entwicklung von Präventivmaßnahmen gegen potenzielle Erreger begann die Mortalität durch Tuberkulose zu sinken. Mit der Einführung von Antibiotika 1946 galt die Tuberkulose in den entwickelten Ländern nicht mehr als eine lebensbedrohliche Erkrankung.

Tuberkulose heute

Trotz dieser Fortschritte schätzt die Weltgesundheitsorganisation (WHO), dass heute etwa ein Drittel der Weltbevölkerung mit dem *M. tuberculosis* (Mtb) infiziert ist und etwa 2 Mio. Menschen jährlich an Tuberkulose sterben [8]. Diese Unfähigkeit, Tuberkuloseepidemien in den Griff zu bekommen, ist auf unzureichenden Einsatz wirksamer Therapieansätze in den Entwicklungsländern, die Verbreitung von Multiresistenzen und das Aufkommen von Aids zurückgeführt worden. Ein HIV-Positiver, der mit Mtb infiziert ist, hat pro Jahr ein Risiko von etwa 8%, eine aktive Tuberkulose zu entwickeln. Dagegen beträgt diese Wahrscheinlichkeit bei einer Normalperson, auf die gesamte Lebensdauer bezogen, nur 5–10%. Die HIV-Infektion und die damit verbundene Immunschwäche stellt den größten Risikofaktor für eine Tuberkulose dar, viel größer als z. B. Unterernährung, Immunsuppressiva, Diabetes, Silikose oder Gastrektomie.

Kleine Kinder und ältere Menschen sind die Gruppen mit dem größten Risiko, nicht nur an einer aktiven Tuberkulose zu erkranken, sondern auch an der disseminierten Form der Infektion. Dies liegt am relativ schwachen Immunschutz – bei den Kindern aufgrund des unreifen Immunsystems, bei den Älteren aufgrund des altersbedingten Anstiegs der immunologischen Dysfunktion. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über den aktuellen Wissensstand im Bereich der Immunmechanismen bei Tuberkulose und befasst sich mit Komplikationen durch neu entdeckte Immundefekte oder HIV-Infektionen.

Erwerb der Immunität gegen Mtb

Im Jahr 1890 beschrieb Robert Koch eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion gegen mykobakterielle Extrakte zuerst bei Meerschweinchen und später auch bei Menschen mit aktiver Tuberkulose [5]; 1934 stellte Seifert ein stärker gereinigtes Extrakt von Mtb-Proteinen (PPD) her, das dann bei Tuberkulintests als Referenz eingesetzt wurde. Diese bakteriellen Extrakte sind für die Diagnose von Tuberkulose zwar nützlich, weil sie bei sensibilisierten Patienten eine verzögerte Hypersensibilitätsreaktion hervorrufen, sie erzeugen jedoch keinen Immunschutz gegen die Erkrankung. Nur Infektionen mit attenuierten Bakterien, wie z. B. *M. bovis Calmette-Guérin* [3] oder Mtb selbst können einen gewissen Schutz gegen eine Sekundärinfektion mit Mtb bieten. Der Immunschutz lässt sich nicht durch ein Immuneserum auf Tiere übertragen, sondern erfordert die Übertragung von Lymphozyten, wie M. Chase 1945 zum 1. Mal nachgewiesen hat. So schützt die Übertragung von CD4-, aber auch von CD8-T-Lymphozyten im-

mungeschwächte Mäuse [21]. Dies macht deutlich, dass Memory-CD4-Lymphozyten zur Erhaltung des Immunschutzes gegen Mtb notwendig sind.

Zelluläre Immunität bei Tuberkulose

An der protektiven antimykobakteriellen Immunantwort sind hauptsächlich T-Lymphozyten beteiligt, die die Makrophagen und ihre bakteriziden Funktionen durch Freisetzung von Interferon γ (IFN γ) aktivieren [9].

Es wird angenommen, dass die naiven T-Lymphozyten in den proximalen ableitenden Lymphknoten gegen mykobakterielle Antigene geprägt werden und dazu eine Untergruppe von Phagozyten, die dendritischen Zellen (DC), erforderlich ist. DCs besitzen die einzigartige Fähigkeit, naive Lymphozyten nach der Migration vom Infektionsort, wo sie Antigene einfangen, zu den Lymphknoten zu aktivieren, wo sie dann hohe Mengen an Präsentationsmolekülen exprimieren, z. B. MHC-I oder -II, und kostimulierende Moleküle, z. B. CD80 und CD86 [18]. DCs knüpfen ein engmaschiges Überwachungsnetz um die Atemwege, die Gefäße und das Bindegewebe der Lunge. Vor kurzem wurde nachgewiesen, dass Mtb in die DCs eintritt, nachdem es sich an das neu identifizierte Lektin „DC-specific intercellular adhesion molecular-3 grabbing non integrin“ (DC-SIGN) gebunden hat. Demgegenüber spielen der Komplementrezeptor 3 (CR3) und die Mannose-rezeptoren, die die Hauptrezeptoren für Mtb auf Makrophagen sind, bei der mykobakteriellen Bindung an die DCs anscheinend nur eine untergeordnete Rolle, wenn überhaupt [28]. Das mykobakterienspezifische Lipoglycan Lipoarabinomannan

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



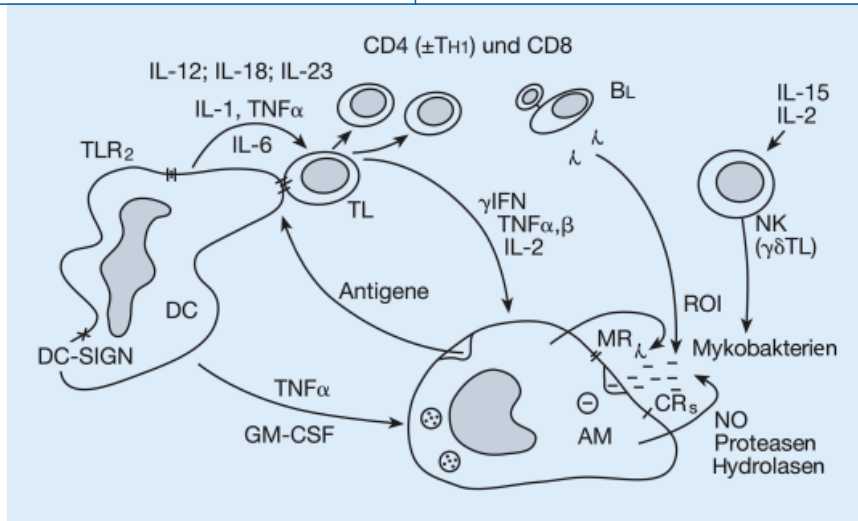


Abb. 1 ▲ Rolle der dendritischen Zellen (DC), alveolären Makrophagen (AM), T-Lymphozyten entweder als CD4-, CD8- oder natürliche Killerzellen (NK) und der B-Lymphozyten (BL) bei der Abwehr von Mykobakterien. (TLR-2 Toll-ähnlicher Rezeptor 2; DC-SIGN, DC specific intracellular molecular 3 grabbing nonintegrin; ROI reaktive sauerstoffhaltige Zwischenprodukte; NO Stickstoffoxid; TNF Tumornekrosefaktor; IFN Interferon; IL Interleukin)

(LAM) wurde als wichtiger Ligand von DC-Sign identifiziert. Anscheinend besetzt also das HI-Virus den Rezeptor DC-SIGN [12], sodass sowohl HIV als auch Mtb in vivo Zugang zu DCs finden. Dies beeinflusst wahrscheinlich die bakterielle Persistenz und schwächt die Wirtimmunität gegen Mtb [28]. DC-SIGN könnte also die Ursache für mehrere pathologische und immunologische Aspekte der Mtb-Infektion bei mit HIV koinfizierten Patienten sein, die dann keine ausreichende Immunreaktion mehr zeigen können und daher vermehrt an mediastinaler Adenitis und disseminierter Tuberkulose erkranken.

Es wurde nachgewiesen, dass der Toll-like Rezeptor 2 (TLR2) in der Lage ist, die Myeloidvorstufe von DC zu kompetenten antigenpräsentierenden Zellen heranreifen zu lassen, die dann CD1-Proteine (a, b, c) exprimieren. Mykobakterien liefern also 2 Signale für die Aktivierung von lipiden reaktiven T-Zellen: Lipidantigene, die T-Zellen-Rezeptoren aktivieren, und Lipidadjuvanzen, die antigenpräsentierende Zellen (APCs) durch TLR-2 aktivieren [24]. Nach ihrer Prägung in den Lymphknoten sind die T-Zellen CD4 und CD8 als Memory-Zellen zentrale Bestandteile des erworbenen Immunsystems und die Basis für erfolgreichen Immunschutz und Impfung. Die Tatsache, dass DCs die CD4- und CD8-Zellen-Antwort nach einer Mtb-Infektion prägen müssen, ist durch selektive Depletion der DCs im

Mäusemodell bestätigt worden [29]. Sobald sie aktiviert sind, sind sowohl CD8- als auch CD4-Lymphozyten zytotoxisch für Mykobakterien und Makrophagen, die Mykobakterien enthalten.

Die Fähigkeit der CD4- und CD8-T-Zellen, intrazelluläre Mikroben abzutöten, hängt von ihrer Fähigkeit ab, infizierte Zellen anzuziehen und zytolytische und antimikrobielle Effektormoleküle auszuschütten. CD8-T-Zellen setzen z. B. Chemokine wie CCL5 frei, die mit Mtb infizierte Makrophagen effizient anziehen. Infizierte Makrophagen lösen in CD8-T-Zellen die Expression von Granulysin und Perforin aus. Diese sind hochaktiv gegen medikamentenempfindliche und -resistente klinische Isolate von Mtb [27], (■ Abb. 1).

Auch natürliche Killerzellen (NK-Zellen) sind gegen Mykobakterien bakterizid. Diese Killerlymphozyten können in Gegenwart fremder Antigene aktiviert werden, auch wenn keine APCs vorhanden sind. Die NK-Zellen sind im naiven Zustand Immuneffektoren, die immunregulierende Zytokine produzieren, die für den frühzeitigen Schutz des Wirts vor viralen, bakteriellen und parasitären Erregern von großer Bedeutung sind. Vor kurzem wurde berichtet, dass zwischen NK-Zellen und DC-Zellen durch zellkontaktabhängige und vom löslichen Faktor abhängige Mechanismen eine wechselseitige Aktivierung stattfindet [13].

Ferner wird berichtet, dass INF γ und Monokine, wie z. B. IL-15 und IL-18, eine entscheidende Rolle bei der Regulierung von CD8-T-Zellen gegen eine Mtb-Infektion durch NK-Zellen spielen. NK-Zellen verbessern auch die Funktion von $\gamma\delta$ -T-Zellen, einem weiteren Typ von Lymphozyten, der bei der Immunantwort auf Mtb beteiligt ist [31]. Diese Zellen sind zytolytisch und können möglicherweise Mykobakterien abtöten. Sie sezernieren auch große Mengen an INF γ und können vielleicht auch Makrophagen aktivieren.

Monozyten oder Makrophagen im Ruhezustand können keine Mykobakterien töten oder ihr Wachstum hemmen. Zu ihrer Aktivierung ist die Freisetzung einer Vielzahl von Zytokinen, wie z. B. Interleukin 2, INF γ oder Tumornekrosefaktor (TNF) durch Lymphozyten erforderlich. INF γ reguliert verschiedene Makrophagenfunktionen herauf, darunter die Produktion von TNF, toxischen Sauerstoffspezies und Stickstoffmonoxid durch Induktion der Stickstoffmonoxidsynthase. Die Freisetzung von Sauerstoffradikalen korreliert anscheinend nur teilweise mit der bakteriziden Eigenschaft von Makrophagen. Stickstoffmonoxid scheint hier wichtiger zu sein, zumindest bei Mäusen, obwohl auch die Rolle von Lysozymen, Proteasen und Hydrolasen nicht zu vernachlässigen ist [9]. TNF allein hemmt nicht das Wachstum von Mykobakterien wie *M. avium*, könnte aber für die Induktion der Bakterizidie menschlicher Makrophagen wichtiger sein als INF γ . Durch experimentelle Modelle und klinische Untersuchungen wird immer deutlicher, dass TNF ein Schlüsselfaktor bei der Abwehr des Wirts gegen Mykobakterieninfektionen ist (■ Abb. 2). Es kommt zu gehemmter Granulombildung, Reduktionen der bakteriziden Mechanismen und zu einer Beeinflussung der vom Mykobakterium induzierten TH1-Immunantwort. Nach totaler bzw. partieller Neutralisierung von TNF ist eine differenzielle Wirkung auf die zellvermittelte Immunität gegenüber Mykobakterien beobachtet worden [14].

Rolle von Antikörpern gegen Mykobakterien

Obwohl Antikörper gegen Mtb anscheinend keine Übertragung der Immuni-

tät gegen Tuberkulose zulassen, haben sie doch eine antagonistische Rolle und verbessern dadurch die Phagozytose durch Makrophagen oder die zytotoxische Wirkung von Killerlymphozyten. Vor kurzem ist die Wirkung durch BCG-Impfung (*Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin*) induzierter menschlicher Antikörper untersucht worden. Im Serum von Freiwilligen, die 2-mal im Abstand von 6 Monaten geimpft worden waren, zeigte sich ein signifikanter Anstieg von Lipoarabinomannan-spezifischen Antikörpern. Die Aufnahme von BCG durch phagozytische Zellen war nach der Impfung signifikant erhöht. Auch die Inhibitionswirkung von Neutrophilen und Monozyten/Makrophagen auf das Wachstum von Mykobakterien wurde durch BCG-induzierte Antikörper signifikant verstärkt. Es zeigte sich, dass die BCG-induzierten Antikörper die zellvermittelte Immunantwort signifikant verstärkten, wobei es zu einer erhöhten Proliferation und IFN γ -Produktion in mykobakterienspezifischen CD4- und CD8-Zellen sowie zu einem erhöhten Anteil an degranulierenden CD8-T-Zellen kam. Die mykobakterienspezifischen Antikörper scheinen in der Lage zu sein, sowohl die angeborene als auch die zellvermittelte Immunantwort auf Mykobakterien zu verstärken [6]. Denkbar ist, dass ihre Abwesenheit im Spätstadium von AIDS die Dissemination zumindest der Mykobakterien des *M.-avium*-Komplexes begünstigt [16].

Mykobakterielle Antigene

Die ersten mykobakteriellen Extrakte wurden von Koch im Jahr 1890 gewonnen. Im Jahr 1949, also fast 60 Jahre später, beschrieb Siebert diese Klasse von Proteinen sowie 2 Polysaccharidklassen. Als vor kurzem das Mtb-Genom vollständig sequenziert wurde, wurde dies von vielen als ein Wendepunkt in der Tuberkuloseimpfstoffforschung gesehen [4], und es besteht kein Zweifel, dass man mit Hilfe der etwa 4000 Gensequenzen neue Antigene des Mtb identifizieren wird. Man darf jedoch nicht vergessen, dass bereits eine Reihe von hochimmunogenen Antigenen, z. B. das Kulturfiltratprotein Ag85 und ESAT sowie das Stressprotein hsp 65, durch intelligente und konsequente For-

schung identifiziert worden waren, lange bevor die Genomdaten vorlagen. Es liegt auf der Hand, dass nach der Genomsequenzierung die vergleichende und funktionale Genomik folgen muss, wenn man wirklichen Nutzen aus den verfügbaren Daten ziehen will.

Die Relevanz der komparativen Genomik für die Tuberkuloseimpfstoffforschung wurde vor kurzem dadurch unterstrichen, dass durch komparative Hybridisierung von DNA-Mikroarrays nachgewiesen werden konnte, dass es während der Gewinnung und Erhaltung der BCG-Impfstoffstämme zu genetischen Divergenzen von Mtb gekommen ist [2]. Diese genetischen Divergenzen könnten zweierlei Art sein: Einerseits sind mit der Zeit vielleicht attenuierende Mutationen selektiert worden, weil systematisch BCG-Stämme mit weniger Nebenwirkungen ausgewählt wurden, andererseits könnte sich Mtb aufgrund der verbreiteten Nutzung von BCG durch Selektionsdruck gegen die Stämme, die die gleichen prominenten Antigene exprimieren wie BCG, an die Vakzine angepasst haben. Aufgrund der neuen DNA-Mikroarrays könnte es nicht nur möglich sein, neue Impfstoffe durch Identifizierung spezifischer Antigene rationeller zu entwickeln, sondern auch einen bestehenden Impfstoff regelmäßig an die genetischen Variationen der Erreger anzupassen.

Veränderung des Immunschutzes durch das Mykobakterium

Eine Genfamilie, die 2% des Genoms belegt, wird für die Synthese der komplexen Lipide benötigt, die bei Mtb sowohl eine strukturelle als auch eine immunmodulatorische Rolle spielen. Bei der Synthese der Zellwand sind Glycosyltransferase und Methyltransferase für den Aufbau dieser Lipide verantwortlich. Unter diesen Lipiden ist das phenolische Glycolipid nur mit einigen klinischen Isolaten assoziiert, deren Virulenz durch Modulation der Immunreaktion des Wirts gesteigert wird [23]. Durch diese Erkenntnis könnten sich jetzt neue therapeutische Wege öffnen. Mtb-infizierte Zellen produzieren Methylglyoxal, ein Antituberkulotikum, das an der mykobakteriell induzierten Wirtszellenapoptose beteiligt ist, die für die Ab-

Pneumologie 2006 · 3:266–272
DOI 10.1007/s10405-006-0105-0
© Springer Medizin Verlag 2006

L. P. Nicod

Immunologie der Tuberkulose

Zusammenfassung

Die Infektion mit *M. tuberculosis* (Mtb) ist nach wie vor weit verbreitete, aber nur bei bestimmten Menschen wird aus der primären Infektion eine Erkrankung. Nur Patienten mit einer Immunschwäche oder einer reduzierten Immunität erkranken. Das sind pro Jahr weltweit ca. 8–10 Mio. Menschen. Ein gutes Verständnis der Mtb-Immunität ist wichtig, wenn man Mtb verhindern, Immunmodulatoren für bestimmte Krankheiten einsetzen oder neue Impfstoffe auf der Grundlage des durch die Entschlüsselung der Genomstruktur von Mtb gewonnenen Wissens entwickeln will.

Schlüsselwörter

Tuberkulose · Immunologie · Mtb-Immunität · Immunmodulatoren · Impfstoffe

Immunology of tuberculosis

Abstract

Infection with *M. tuberculosis* (Mtb) remains a widely spread but only some individuals will have the disease beyond the primary infection. Only those who have an immune defect or a reduced immunity will develop the disease. This amounts to 8–10 million individuals per year worldwide. A good comprehension of Mtb immunity is therefore important for those who want to prevent Mtb, for those using immunomodulators for various diseases, or for those who intend to develop new vaccines using the knowledge derived since the unraveling of the genomic structure of Mtb.

Keywords

Tuberculosis · Immunology · Mtb immunity · Immunomodulators · Vaccines

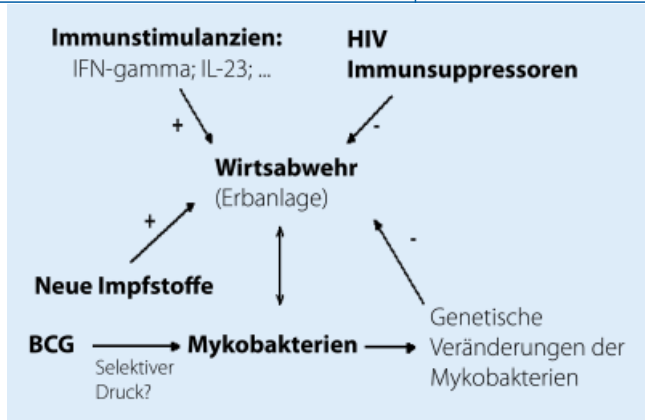


Abb. 2 ◀ Komplexe Wechselwirkung zwischen Wirtsabwehr und Elementen, die ihre Effizienz gegen Mykobakterien auf- oder abregulieren

tötung der Mykobakterien und das Cross-Priming der T-Zellen bei Tuberkulose entscheidend ist [25]. Transkriptionsanalysen von Mtb aus Lungenproben von Tuberkulosepatienten ergaben eine deutliche Aufregulierung der Gene, die für Glyoxylase kodieren und so die Methyglyoxylase unwirksam machen und die Resistenz der Mtb erhöhen.

Obwohl die Mechanismen, die zu einem unzureichenden T-Zellen-abhängigen Schutz nach BCG-Impfung und Mtb-Infektion führen, unklar sind, ist die Beteiligung regulatorischer T-Zellen (Treg) denkbar. Spezifische Transkriptionsfaktoren scheinen in einigen Vakzin-komponenten Treg-Zellen zu induzieren. Sollte es sich herausstellen, dass Treg-Zellen die optimale Immunantwort auf Mtb oder BCG supprimieren, so müsste die Impfung zum Ziel haben, die Entwicklung von Treg-Zellen zu reduzieren [17].

Fortschritte im Verständnis, wie Mtb Stress während des Infektionsprozesses bewältigt, eröffnen neue Interventionsmöglichkeiten. Treholase, der wichtigste intrazelluläre Zucker von Mykobakterien, schützt vor Zellstress. Treholase ist Bestandteil des Glykolipids und am Transport von Mykolsäuren während der Zellwandbiogenese beteiligt. Die Biosynthese von Treholase könnte zu mehr Angriffspunkten bei der Abwehr von Mtb führen [17].

Mtb-Infektionen begünstigende Wirtsgenetik

Bei Menschen ist die Anfälligkeit für Tuberkulose eine polygene Eigenschaft mit höherer Konkordanz der Erkrankung bei eineiigen als bei zweieiigen Zwillingen und erhöhter Anfälligkeit innerhalb von Populationen. Zahlreiche Gene sind iden-

tifiziert worden, die je nach Population in unterschiedlichem Ausmaß zur Anfälligkeit beitragen. Es sind Gene damit in Verbindung gebracht worden, die HLA-DRB1, Vitamin-D-Rezeptor, NRAMP-1 und IFN γ kodieren. Mit Polymorphismus oder einem Defekt, der zu einem erhöhten Risiko einer aktiven Tuberkulose geführt hat, sind in einzelnen Studien in frühen Phagosomen exprimiertes Cathepsin Z, der Adaptor des „Toll-like Receptor signalling MAL“ (TIRAP), der Komplementrezeptor 1 (CR1 oder CD35) oder die intrazelluläre Pathogenresistenz (Ipr1), die die Makrophagenapoptose begünstigt und eine Mtb-Resistenz verleiht, in Verbindung gebracht worden [22]. Vor kurzem wurde in Korea ein Zusammenhang zwischen dem Mikrosatellitenpolymorphismus im Intron II des menschlichen Toll-ähnlicher Rezeptor-2-Gens und Tuberkulose postuliert [30]). Eine interessante Beobachtung ist, dass die geographisch unterschiedliche Wirksamkeit der BCG-Impfung möglicherweise auf phylogeographisch unterschiedliche Mtb-Stämme zurückzuführen ist, was dann auch bei der Entwicklung neuer Impfstoffe zu berücksichtigen wäre [11].

Lungenimmunität und HIV

Der selektive Abbau von CD4-Lymphozyten ist ein Kennzeichen der HIV-Infektion, bei der die CD4-Lymphozyten durch ihre eigenen zytopathischen Effekte zerstört werden. T-Zellen von HIV-Infizierten zeigen eine eingeschränkte Produktion von IL-2 und IFN γ [1]. Antikörper gegen das Protein gp120 können sie ebenfalls angreifen.

Monozyten und Makrophagen haben CD4-Rezeptoren und können durch HIV

infiziert werden. Ihre chemotaktischen Fc- und C3-Rezeptoren scheinen nicht in der Lage zu sein, Bakterien zu eliminieren, aber die Produktion von Superoxid und TNF erscheint intakt. Die dendritischen Zellen (DC) können infiziert sein und sich unter dem zytotoxischen Einfluss der Lymphozyten oder unter dem zytopathischen Einfluss von HIV selbst auflösen. Die Zahl der DCs ist bei asymptomatischen HIV-Infizierten und AIDS-Patienten vermindert, wichtiger ist aber, dass sie auch funktionell eingeschränkt sind [10].

HIV-Infizierte können aufgrund des Eindringens von CD8-T-Zellen in die Lungen pulmonal erkranken. Die klinische Diagnose lautet dann lymphoide interstitielle Pneumonitis. Im Spätstadium der HIV-Infektion sinkt die Zahl der CD8-T-Zellen. Ein Mangel an CD8-T-Zellen könnte mit einer Infektion mit Zytomegalievirus und Mykobakterien in Verbindung stehen.

HIV-Infektionen beeinträchtigen auch die Funktion von CD8-T-Zellen. Aus der Lunge von HIV-Infizierten gewonnene CD8-T-Zellen lysierten die entsprechenden Zielzellen nicht in vitro. Bei HIV-Infizierten ist die Antikörperreaktion auf spezifische Antigene beeinträchtigt. B-Zell-Anomalien setzen bei einer HIV-Infektion frühzeitig ein, wobei als Reaktion auf Mitogen schon z. Z. der HIV-Serokonversion, bevor die T-Zellen-Funktion betroffen ist, keine Antikörper mehr gebildet werden [1].

Neue impftechnische und immunmodulatorische Ansätze

Die Kombination von Antigenen auf der Basis von „natürlichen“ Erregern ist möglicherweise nicht zum Aufbau einer spezifischen und wirksamen Immunabwehr geeignet. Es konnte nachgewiesen werden, dass Mtb mindestens ein potentes Antigen (19-Kd-Lipoprotein) produziert, das eine Immunantwort hervorruft, die den Schutz vor einer Infektion im Tiermodell sogar schwächt. Andere attenuierte Mykobakterien haben bisher keine bessere Schutzwirkung ergeben als BCG selbst.

Die DNA-Impfung führte zwar bei Mäusen zu beeindruckenden Ergebnissen,

Hier steht eine Anzeige.



aber bisher noch nicht bei Menschen, und das Risiko, eine Autoimmunität zu provozieren, ist noch unklar. Ein Genvektor, der die genetische Information direkt in die antigenpräsentierenden Zellen einbringt, könnte die Wirkung der DNA-Impfung deutlich steigern. Sowohl mit adenoviralen als auch mit antiviralen Vektoren kann man Gene effizient in menschliche dendritische Zellen übertragen. Sie gelten daher als potenzielle Impfstoffvektoren. Der Wirksamkeit dieser Genvektoren stehen jedoch Sicherheitsbedenken gegenüber, die bei der prophylaktischen Impfung noch schwerer wiegen als bei der Gentherapie [7]. Vor kurzem ist bei Mäusen die Immunisierung gegen Mtb durch Einsatz von retroviral mit den mykobakteriellen Antigen-85A-Gen transduzierten dendritischen Zellen gelungen, wobei Infektion und Kräfteverfall reduziert werden konnten. Es wurde eine spezifische zelluläre Immunität mit zytotoxischer, für ein Epitop auf dem Antigen 85A spezifischer T-Lymphozytenaktivität hervorgerufen [10].

Plasmide und replikationsunfähige Adenovirusvektoren, die für IL-23 kodieren, stimulierten im Mäusemodell deutlich die Abwehr von aerosolisiertem Mtb. Interleukin 23 ist ein heterodimeres Zytokin, das IL-12 p40 gemeinsam nutzt, aber ein einziges p19 „submit“ besitzt, das IL-12 p35 ähnelt. Durch IL-23 erhöhte sich die T-Zellen-Reaktion wie bei IL-12, was man an erhöhten Mengen IFN γ und IL-17 erkennen konnte. Die Einbringung des IL-23-Gens in die Lunge wurde von diesen Tieren gut toleriert und eröffnet ebenfalls neue therapeutische Wege [20].

Durch den Einsatz von biologisch abbaubaren Kunststoffkugeln könnte es möglich sein, antigenpräsentierende Zellen anzugreifen und dadurch die Immunantwort durch Zytokine oder DNA-Vektoren zu verstärken.

Fazit für die Praxis

Heutzutage erkranken in erster Linie Personen mit einer Immunschwäche oder einer reduzierten Immunität an Tuberkulose. Ein gutes Verständnis der Mtb-Immunität ist daher wichtig, wenn man Mtb verhindern, Immunmodulatoren für bestimmte Krankheiten einsetzen oder

neue Impfstoffe auf der Grundlage des durch die Entschlüsselung der Genomstruktur von Mtb gewonnenen Wissens entwickeln will.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. L. P. Nicod

Klinik und Poliklinik für Pneumologie,
Inselspital, 3010 Bern, Schweiz
laurent.nicod@insel.ch

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Beck JM (2005) The immunocompromised host. HIV Infection. Proc Am Thorac Soc 2: 423–427
2. Behr MA, Wilson MA, Gill WP et al. (1999) Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. Science 284: 1520–1523
3. Calmette A (1936) L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Masson et Cie, Paris
4. Cole ST, Brosch R, Parkhill J et al. (1998) Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. Nature 393: 537–544
5. Collins FM (1982) The immunology of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 125: 42–49
6. de Valliere S, Abate G, Blazevic A et al. (2005) Enhancement of innate and cell-mediated immunity by antimycobacterial antibodies. Infect Immun 73(10): 6711–6720
7. Dreher D, Kok M, Pechère JC, Nicod LP (2000) New strategies against an old plague: genetically engineered tuberculosis vaccines. Schweiz Med Wochenschr 130: 1925–1929
8. Dye C, Scheele S, Dolin P et al. (1999) Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 282: 677–686
9. Flynn JL, Chan J (2001) Immunology of tuberculosis. Ann Rev Immunol 19: 93–129
10. Fortis C, Poli G (2005) Dendritic cells and natural killer cells in the pathogenesis of HIV infection. Immunol Res 33(1): 1–21
11. Gagneux S, DeRiemer K, Van T et al. (2006) Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. Proc Natl Acad Sci USA 103: 2869–2873
12. Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R et al. (2000) DC-SIGN, dendritic cell-specific HIV1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. Cell 100: 587–597
13. Gerosa F, B. Balzan-Guerra, C. Nisii, V. Marchesini, G. Carra, and G. Trinchieri. (2002) Reciprocal activating interaction between natural killer cells and dendritic cells. J Exp Med 195: 327–333
14. Guler R, Ollerens ML, Vesin D et al. (2005) Differential effects of total and partial neutralization of tumor necrosis factor on cell-mediated immunity to *Mycobacterium bovis* BCG infection. Infection Immun 73: 3668–3676

15. Happel KI, Lockhard EA, Mason CM et al. (2005) Pulmonary interleukin-23 gene delivery increases local T-cell immunity and controls growth of *Mycobacterium tuberculosis*. Infect Immun 73: 5782–5788
16. Ittam S, Lane HC, Witebsky FG et al. (1988) Host defense against *Mycobacterium avium* complex. J Clin Immunol 8: 234–243
17. Kaufmann SHE, Cole ST, Mizrahi V et al. (2005) *Mycobacterium tuberculosis* and the host response. J Exp Med 201: 1693–1697
18. Mellman I, Steinman RM (2001) Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. Cell 106: 255–258
19. Murray JF (1989) The white plague; down and out, up and coming? Am Rev Respir Dis 140: 1788–1795
20. Nakano H, Nagata T, Suda T et al. (2005) Immunization with dendritic cells retrovirally transduced with mycobacterial antigen 85A gene elicits the specific cellular immunity including cytotoxic T-lymphocyte activity specific to an epitope on antigen 85A. Vaccine 24: 2110–2119
21. Orne IM (1988) Characteristics and specificity of acquired immunologic memory to *Mycobacterium tuberculosis* is mediated by human monocytic complement receptors and complement component C3. J Immunol 140: 3589–3593
22. Pan H, Yan BS, Rojas M et al. (2005) Ipr1 gene mediates innate immunity to tuberculosis. Nature 434: 767–772
23. Reed MB, Domenech P, Manca C et al. (2004) A glycolipid of hypervirulent tuberculosis strains that inhibits the innate immune response. Nature 431: 84–87
24. Roura-Mira C, Wang L, Cheg TY et al. (2005) *Mycobacterium tuberculosis* regulates CD1 antigen presentation pathways through TLR-2. J Immunol 175(3): 1758–1766
25. Schaible UE, Winaw F, Sieling PA et al. (2003) Apoptosis facilitates antigen presentation to T lymphocytes through MHC-I and CD1 in tuberculosis. Nat Med 9: 1039–1046
26. Selwyn P, Hartel D, Lewis V et al. (1989) A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 320: 545–550
27. Stegelmann F, Bastian M, Swoboda K et al. (2005) Coordinate expression of CC chemokine ligand 5, granulysin, and perforin in CD8+ T cells provides a host defense mechanism against *Mycobacterium tuberculosis*. J Immunol 175 (11): 7474–7483
28. Tailleux L, Schwartz O, Herrmann JL et al. (2003) DC-SIGN is the major *mycobacterium tuberculosis* receptor on human dendritic cells. J Exp Med 197: 121–127
29. Tian T, Woodworth J, Skold M, Behar SM (2005) In vivo depletion of CD11+ cells delays the CD4+ cell response to *Mycobacterium tuberculosis* and exacerbates the outcome of infection. J Immunol 175(5): 3268–3272
30. Yim JJ, Lee HW, Lee HS et al. (2006) The association between micro satellite polymorphisms in intron II of the human Toll-like receptor 2 gene and tuberculosis among Koreans. Genes Immun 7: 150–155
31. Zhang R, Zheng X, Li B et al. (2006) Human NK cells positively regulate $\gamma\delta$ T cells in response to *mycobacterium tuberculosis* 1. J Immunol 176: 2610–2616